

# EUROPEAN PATENT OFFICE

## Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 06135936  
PUBLICATION DATE : 17-05-94

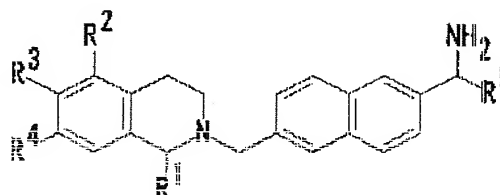
APPLICATION DATE : 24-10-92  
APPLICATION NUMBER : 04309400

APPLICANT : FUJI KAGAKU KOGYO KK;

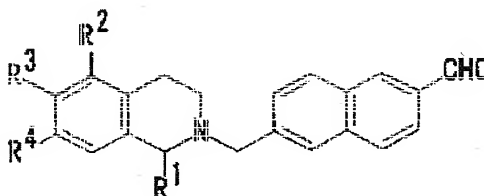
INVENTOR : ENDO TAKESHI;

INT.CL. : C07D217/04 A61K 31/47 C07D217/14  
C07D217/16

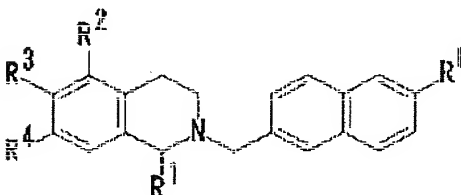
TITLE : NEW NAPHTHALENE DERIVATIVE  
AND ITS INTERMEDIATE



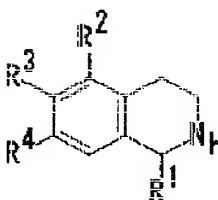
I



II



III



IV

ABSTRACT : PURPOSE: To obtain a new naphthalene derivative having excellent antitumor activity.

CONSTITUTION: A compound of formula I ( $R^1$  is H, alkyl or alkyl containing substituent group on the chain;  $R^2$  is H,  $HO_2$  or  $NH_2$ ;  $R^3$  and  $R^4$  are alkoxy  $NO_2$  or  $NH_2$ ;  $R^5$  is CN, alkoxycarbonyl or hydroxyalkyl) such as 2-amino(cyano) methyl-6-[(1-azidomethyl-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisoquinolin-2-yl) methyl]naphthalene. The compound of formula I wherein  $R^5$  is CN is obtained by dissolving concentrated ammonia water, potassium cyanide and ammonium chloride in a polar solvent such as water and reacting the solution with a compound of formula II in a THF solution. A new compound of formula III [ $R^6$  is hydroxymethyl, formyl or  $CH_2-OR_7$  ( $R_7$  is H or t-butyl dimethylsilyl)] contained in the compound of formula II is obtained by reacting a compound of formula IV with 2,6-diformylnaphthalene, etc.

COPYRIGHT: (C)1994,JPO&Japio

(11)特許出願公開番号

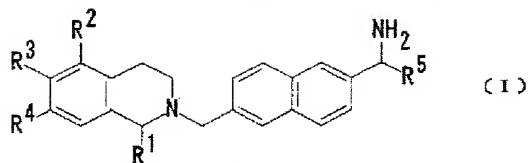
(43) 公開日 平成6年(1994)5月17日

審査請求 未請求 請求項の数2(全 9 頁)

富山県中新川郡上市町広野1778-5番地

【特許請求の範囲】  
【請求項1】一般式

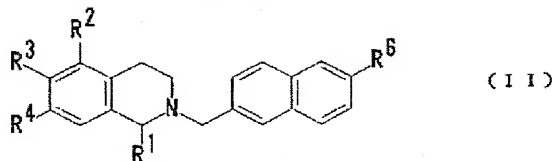
\*【化1】



(式中、R<sup>1</sup>は、水素原子、アルキル基又は鎖上に置換基を有するアルキル基を表し、R<sup>2</sup>は、水素原子、ニトロ基又はアミノ基、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は同一又は異なってアルコキシ基、ニトロ基又はアミノ基、R<sup>5</sup>は、ニトリル基、※

※アルコキシカルボニル基、ヒドロキシアルキル基を表す。)で表される化合物。

【請求項2】一般式  
【化2】



(式中、R<sup>1</sup>は、水素原子、アルキル基又は鎖上に置換基を有するアルキル基を表し、R<sup>2</sup>は、水素原子、ニトロ基又はアミノ基、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は同一又は異なってアルコキシ基、ニトロ基又はアミノ基、R<sup>6</sup>は、ヒドロキシメチル基、ホルミル基、あるいは-CH<sub>2</sub>-OR<sup>7</sup>、ここでR<sup>7</sup>は、水素原子又はtert-ブチルジメチルシリル基を表す。)で表される化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、抗腫瘍効果を有する新規なナフタレン誘導体及び当該誘導体製造のための中間体及びその製法に関する。

【0002】

★【従来の技術】従来各種抗腫瘍剤が提供されているが未だ満足し得るものはない。

【0003】

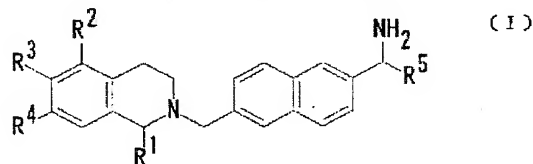
【発明の目的】本発明は、抗腫瘍効果を有する新規なナフタレン誘導体を提供することを目的とする。さらに本発明は、その化合物を製造するための中間体であり、かつ、そのもの自体、抗腫瘍効果を有する中間体を提供することも目的とする。

【0004】

【発明の開示】本発明者らは、上記問題点を解決するため鋭意研究した結果、本発明の一般式

【0005】

★【化3】



【0006】(式中、R<sup>1</sup>は、水素原子、アルキル基又は鎖上に置換基を有するアルキル基を表し、R<sup>2</sup>は、水素原子、ニトロ基又はアミノ基、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は同一又は異なってアルコキシ基、ニトロ基又はアミノ基、R<sup>5</sup>は、ニトリル基、アルコキシカルボニル基、ヒドロキシアルキル基を表す。)で表される新規なナフタレン誘導体が優れた抗腫瘍効果を示すことを見出した。

【0007】アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基等を挙げることができる。又、鎖上に置換基を有するアルキル基としてはヒドロキシアルキル基、アジド基又はアミノ基等が置換したものを挙げることができる。

【0008】アルコキシ基としてはメトキシ基、エトキ

シ基、プロポキシ基、ブトキシ基等を挙げることができる。

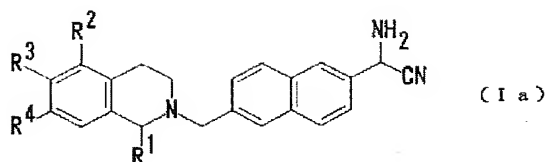
【0009】ヒドロキシアルキル基としてはヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシブチル基等を挙げることができる。

【0010】アルコキシカルボニル基としてはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基等を挙げることができる。

【0011】本発明の上記一般式(I)で表される化合物中、置換基R<sup>5</sup>がニトリル基である一般式

【0012】

【化4】

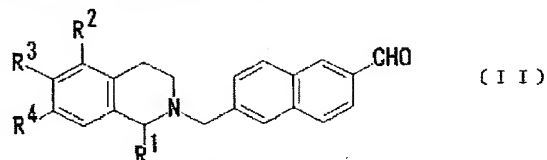


【0013】(式中、 $R^1$ は、水素原子、アルキル基又は鎖上に置換基を有するアルキル基を表し、 $R^2$ は、水素原子、ニトロ基又はアミノ基、 $R^3$ 、 $R^4$ は同一又は異なってアルコキシ基、ニトロ基又はアミノ基を表す。) \*10

\*で表される化合物は、一般式

【0014】

【化5】



【0015】(式中、 $R^1$ は、水素原子、アルキル基又は鎖上に置換基を有するアルキル基を表し、 $R^2$ は、水素原子、ニトロ基又はアミノ基、 $R^3$ 、 $R^4$ は同一又は異なってアルコキシ基、ニトロ基又はアミノ基を表す。) 20

※い。反応時間については、原料の種類、反応温度、塩基物質の種類、溶媒の種類その他の条件により異なるが、通常は、数時間から〜約48時間である。

【0016】で表される化合物をテトラヒドロフラン (THF) 溶液中、濃アンモニア水、シアン化カリウム又はシアン化ナトリウム及び塩化アンモニウムを水等の極性溶媒に溶解して加え、反応させることにより得ることができる。

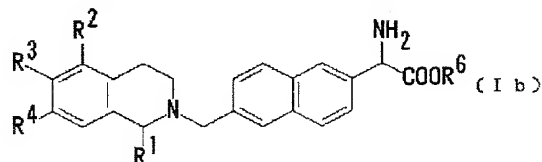
【0018】反応温度については、原料の種類、塩基物質の種類、溶媒の種類その他の条件により異なるが、好ましくは40〜60℃である。

【0019】一般式 (I) で $R^5$ がアルコキシカルボニル基である一般式

【0020】

【化6】

【0017】上記反応は密封容器中で行う方が好まし※



【0021】(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ は、上記に同じ、 $R^5$ はアルキル基を表す。)

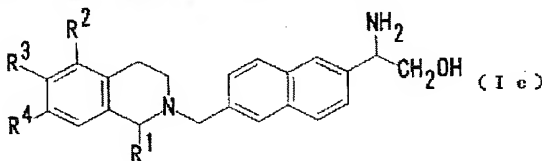
★在下反応させることにより得られる。

【0022】で表される化合物は、上記一般式 (I a) で表される化合物を常法により、例えばメタノール、エタノール等のアルコール溶媒中で、塩化水素等の酸の存★

【0023】一般式 (I) で表される化合物で $R^5$ がヒドロキシアルキル基である一般式

【0024】

【化7】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ は、上記に同じ。)

【0025】で表される化合物は、常法により前記化合物 (I b) をTHF、ジオキサン、エーテル等の溶媒中で水素化リチウムアルミニウム等で還元することにより得ることができる。

【0026】本発明の一般式 (I c) で表される化合物は、一般式 (I I) で表される化合物から、(I a)、

(I b) 等の各中間体を特に分離精製することなく製造することもできる。

【0027】本発明の一般式 (I c) で表される化合物で $R^1$ 基がアミノメチル基で表される化合物は、一般式 (I) で表される化合物で $R^1$ 基がアジドメチル基である化合物を、常法に従って、例えば、THF中、水素化リチウムアルミニウム等で還元することにより得ること

ができる。

【0028】上記、一般式(Ic)で表されるR<sup>1</sup>基がアジドメチル基である本発明の化合物は、常法により、例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ヒドロキシメチル-6, 7-ジメトキシイソキノリンと6-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル-2-ホルミルナフタレンとの反応で得られる2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ヒドロキシメチル-6, 7-ジメトキシイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレンのtert-ブチルジメチルシリル基を除去後、ヒドロキシメチル基の水酸基を、例えばトリエチルアミン等の塩基の存在下メシルクロライド等を用いて活性化し、次いでシアン化ナトリウムあるいはシアン化カリウム等を反応させることにより容易に得ることができる。

【0029】また、前記一般式(I)で表される化合物で、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及び/又はR<sup>4</sup>のニトロ基は、常法に従って、例えば、DMF、HMPA等の溶媒中、酸化白金の存在下、水素気流中で還元することにより容易にアミノ基にすることができる。

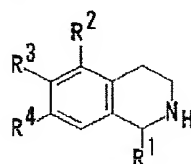
【0030】本発明により得られた一般式(Ia)、(Ib)及び(Ic)で表される化合物としては、2-アミノ(シアノ)メチル-6-[(1-アジドメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン、2-アミノ(エトキシカルボニル)メチル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-メチル-7-ニトロイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン、2-アミノ(エトキシカルボニル)メチル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-メチル-5-ニトロイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン、2-アミノ(エトキシカルボニル)メチル-6-[(7-アミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン、2-アミノ(エトキシカルボニル)メチル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-メチル-7-メチルアミノイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン、2-アミノ(エトキシカルボニル)メチル-6-[(1-アジドメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン、2-(1-アミノ-2-ヒドロキシアチル)-6-[(7-アミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン、2-(1-アミノ-2-ヒドロキシアチル)-

6-[(5-アミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン、2-(1-アミノ-2-ヒドロキシアチル)-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-メチル-7-メチルアミノイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン、2-(1-アミノ-2-ヒドロキシアチル)-6-[(1-アミノメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン等を挙げることができる。

【0031】本発明の一般式(Ia)で表される化合物の製造に用いられる前記一般式(II)で表される化合物も新規化合物であり、以下の製法により製造することができる。すなわち、一般式(II)で表される化合物は、先ず一般式

【0032】

【化8】



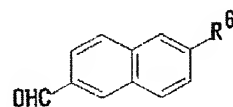
(IV)

【0033】(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は上記に同じ。)で表される化合物と、公知の化合物2, 6-ジホルミルナフタレン等を酢酸-THF混合溶媒中、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(NaBH<sub>3</sub>CN)の存在下、数10分から5時間反応させることにより得られる。

【0034】また、一般式(II)で表される化合物は、以下の方法によっても製造することができる。即ち、上記一般式(IV)で表される化合物と一般式

【0035】

【化9】



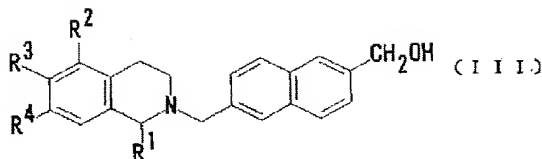
(V)

【0036】(式中、R<sup>5</sup>は、-CH<sub>2</sub>-OR<sup>6</sup>を表し、ここでR<sup>6</sup>は、水素原子又はtert-ブチルジメチルシリル基を表す。)

【0037】で表される化合物を、酢酸-THF混合溶媒中、シアノ水素化ホウ素ナトリウムの存在下、数10分から5時間反応させ、次いで得られた一般式

【0038】

【化10】



【0039】(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ は上記と同じ。)

【0040】で表される化合物をクロロホルム等の溶媒中で二酸化マンガンをを用いて、必要ならば加熱還流し、酸化することによっても得ることができる。一般式(V)で表される化合物としてシリル基が置換した化合物を用いた場合には、得られた一般式(II)のシリル基を、常法にて除去した後、酸化すればよい。

【0041】上記一般式(IV)で表される化合物は公知又は公知の方法に準拠して容易に得ることができ、例えば1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-メチル-5-ニトロイソキノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-メチル-7-ニトロイソキノリン、5-アミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-メチルイソキノリン、7-アミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-メチルイソキノリン、1-アジドメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシイソキノリン、5-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、7-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メチルアミノイソキノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-7-メチルアミノイソキノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ヒドロキシメチル-6, 7-ジメトキシイソキノリン等を挙げることができる。

【0042】本発明により得られる一般式(II)で表される化合物としては、2-ホルミル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-メチル-7-ニトロイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン、2-ホルミル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-メチル-5-ニトロイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン、6-[(1-アジドメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシイソキノリン-2-イル)メチル]-2-ホルミルナフタレン、2-ホルミル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-ニトロイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン、2-ホルミル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-7-ニトロイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン、等を挙げることができる。

【0043】本発明の一般式(III)で表される化合物としては、6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-メチル-7-ニトロイソキノリン-2-イル)メチル]-2-ヒドロキシメチルナフタレ

ン、6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-メチル-5-ニトロイソキノリン-2-イル)メチル]-2-ヒドロキシメチルナフタレン、6-[(1-アジドメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシイソキノリン-2-イル)メチル]-2-ヒドロキシメチルナフタレン等を挙げることができる。

【0044】本発明に係わる一般式(II)で表される化合物で $R^6$ がシリル基で置換された水酸基である化合物としては、2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ヒドロキシメチル-6, 7-ジメトキシイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン、6-[(1-アジドメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシイソキノリン-2-イル)メチル]-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)ナフタレン等を挙げることができる。

【0045】一般式(II)で表される化合物の水酸基に置換したシリル基は常法により、例えばTHF中、テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド(n-Bu<sub>4</sub>NF)を反応させることにより容易に除去することができる。

【0046】一般式(I)又は(II)で表される化合物で分子骨格中にアミノ基を有するものは、常法により塩酸、硫酸、硝酸等の無機酸又はp-トルエンスルホン酸等の有機酸と各種塩類とすることができる。

【0047】本発明に係わる上記一般式(I)及び(II)で表される新規化合物は、後述する抗腫瘍試験の結果優れた抗腫瘍効果を示した。

【0048】次に実施例を挙げて本発明をより詳細に述べる。

#### 【実施例】

(実施例1) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-メチル-7-ニトロイソキノリン 2.20g、2-ホルミル-6-ヒドロキシメチルナフタレン 2.21g及び酢酸 3.0gをTHF 50mlに溶解し、この溶液に攪拌下シアノ水素化ホウ素ナトリウム 700mgを加えて17時間放置した。次いで反応液に炭酸カリウム水溶液を加え中和し、クロロホルム 200mlで抽出した。有機層を乾燥(無水硫酸ナトリウム)し、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離し、6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-メチル-7-ニトロイソキノリン-2-イル)メチル]

ル] -2-ヒドロキシメチルナフタレン1.94g (収率50.0%)を得た。

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD=1:4): 1.39 (d, 3H, J=6.6Hz), 2.4-3.3 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.77 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.3-7.95 (m, 7H)

【0049】(実施例2) 実施例1と同様にして、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-メチル-5-ニトロイソキノリン及び、2-ホルミル-6-ヒドロキシメチルナフタレンを用いて、6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-メチル-5-ニトロイソキノリン-2-イル)メチル]-2-ヒドロキシメチルナフタレンを得た。

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD=1:1): 1.41 (d, 3H, J=6.6Hz), 2.2-3.3 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 4.79 (s, 2H), 6.95 (d, 1H, J=8.5Hz), 7.18 (d, 1H, J=8.5Hz), 7.35-7.6 (m, 2H), 7.65-7.9 (m, 4H)

【0050】(実施例3) 実施例1の製法で得られた、6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-メチル-7-ニトロイソキノリン-2-イル)メチル]-2-ヒドロキシメチルナフタレン15.4gをクロロホルム500mlに溶解し、攪拌下この溶液に活性二酸化マンガンを25gを加え、次いで2時間加熱還流した。不溶物をセライトを用いてろ過除去し、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、2-ホルミル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-メチル-7-ニトロイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン9.56g (収率62.4%)を得た。

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.42 (d, 3H, J=6.6Hz), 2.5-3.3 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 6.80 (s, 1H), 7.5-8.1 (m, 6H), 8.33 (s, 1H), 10.15 (s, 1H)

【0051】(実施例4) 実施例3と同様にして、6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-メチル-5-ニトロイソキノリン-2-イル)メチル]-2-ヒドロキシメチルナフタレンから、2-ホルミル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-メチル-5-ニトロイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレンを得た。

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.37 (d, 3H, J=6.6Hz), 2.2-3.3 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 6.85 (d, 1H, J=8.6Hz), 7.12 (d, 1H, J=8.6Hz), 7.5-8.05 (m, 5H), 8.29 (s, 1H), 10.10 (s, 1H)

【0052】(実施例5) 実施例3で得られた、2-ホルミル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-メチル-7-ニトロイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン9.56gをTHF240mlに溶解し、この溶液に濃アンモニア水280ml及びシアン化カリウム13.0gと塩化アンモニウム10.0gを水140mlに溶解して加えた。次いでこの溶液を密封攪拌下、50℃で33時間加熱した後、クロロホルム500mlを加えて抽出した。有機層を水先後、乾燥(無水硫酸ナトリウム)し、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残分を25%塩酸-エタノール溶液500mlに溶解し、60℃で2.5時間加温した。次いでこの溶液を減圧下濃縮し、得られた残分を炭酸水素ナトリウム水溶液及びクロロホルムで分配した。有機層を分取し、乾燥(無水硫酸ナトリウム)し、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、2-アミノ(エトキシカルボニル)メチル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-メチル-7-ニトロイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン4.88gを得た。

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.20 (t, 3H, J=7.1Hz), 1.39 (d, 3H, J=6.8Hz), 2.5-3.3 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 4.15 (q, 1H, J=7.1Hz), 4.18 (q, 1H, J=7.1Hz), 4.76 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.35-7.95 (m, 7H)

【0053】(実施例6) 実施例5と同様にして、2-ホルミル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-メチル-5-ニトロイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレンを用いて、2-アミノ(エトキシカルボニル)メチル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-メチル-5-ニトロイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレンを得た。

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.13 (t, 3H, J=6.6Hz), 1.31 (d, 3H, J=6.6Hz), 2.25-3.2 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.18 (q, 1H, J=7.1Hz), 4.20 (q, 1H, J=7.1Hz), 4.71 (s, 1H), 6.94 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.13 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.3-7.9 (m, 6H)

【0054】(実施例7) 実施例5で得られた、2-アミノ(エトキシカルボニル)メチル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-メチル-7-ニトロイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン塩酸塩5.07gをDMF350mlに溶解した。この溶液に酸化白金220mgを加えて水素気流下17時間攪拌後、不溶物をろ過にて除去し、得られたろ液を減圧下

## 11

濃縮し、残分にベンゼン200ml、5%炭酸水素ナトリウム200mlを加え分配した。次いで有機層を乾燥(無水硫酸ナトリウム)し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、6-[(7-アミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル)メチル]-2-アミノ(エトキシカルボニル)メチルナフタレン2.83gを得た。

H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : 1.17 (t, 3H, J=7.1Hz), 1.36 (d, 3H, J=6.6Hz), 2.4-3.3 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.16 (q, 2H, J=7.1Hz), 4.71 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 7.4-7.65 (m, 2H), 7.65-8.0 (m, 4H)

【0055】(実施例8) 実施例7のシリカゲルカラムクロマトグラフィーで実施例7で得た化合物の先に流出した留分を減圧下濃縮し、2-アミノ(エトキシカルボニル)メチル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-メチル-7-メチルアミノイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン50mgを得た。

H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : 1.14 (t, 3H, J=7.1Hz), 1.37 (d, 3H, J=6.6Hz), 2.71 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.67 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 7.2-7.9 (m, 6H)

【0056】(実施例9) 実施例7で得られた、6-[(7-アミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル)メチル]-2-アミノ(エトキシカルボニル)メチル-ナフタレン2.80gをテトラヒドロフラン100mlに溶解した後、氷冷し、この溶液に攪拌下、水素化リチウムアルミニウム1.23gを加え、さらに1時間攪拌した。この溶液に水1.23mlをTHFに溶解して加え、次いで20%水酸化ナトリウム水溶液3.7mlを加えた。析出物をセライト上でろ過除去し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、2-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)-6-[(7-アミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン800mgを得た。

H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : 1.30 (d, 3H, J=6.6Hz), 2.2-3.2 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 6.39 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 7.3-7.95 (m, 6H)

【0057】(実施例10) 実施例7続いて実施例9と同様にして、実施例6で得られた、2-アミノ(エトキシカルボニル)メチル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-メチル-5-ニトロイソ

## 12

キノリン-2-イル)メチル]ナフタレンから、2-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)-6-[(5-アミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-メチルイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレンを得た。

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD=1:1) : 1.40 (d, 3H, J=6.6Hz), 2.2-3.3 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 6.48 (d, 1H, J=8.6Hz), 6.72 (d, 1H, J=8.6Hz), 7.3-8.0 (m, 6H)

【0058】(実施例11) 実施例8で得た2-アミノ(エトキシカルボニル)メチル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-メチル-7-メチルアミノイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン50mgをTHF20mlに溶解し、以下実施例(実施例9)と同様に処理し、2-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-メチル-7-メチルアミノイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン30mgを得た。

H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : 1.14 (d, 3H, J=6.6Hz), 2.74 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.26 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 7.35-8.0 (m, 6H)

【0059】(実施例12) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ヒドロキシメチル-6, 7-ジメトキシイソキノリン3.75g、6-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル-2-ホルミルナフタレン5.03g及び酢酸5.02gをTHFに溶解した後この溶液に攪拌下シアノ水素化ホウ素ナトリウム1.36gを加えた。以下、実施例1と同様に処理することにより、2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ヒドロキシメチル-6, 7-ジメトキシイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン5.23gを得た。

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD=1:54) : 0.15 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 2.2-3.4 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.3-7.65 (m, 2H), 7.65-7.95 (m, 4H)

【0060】(実施例13) 実施例12で得られた、2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ヒドロキシメチル-6, 7-ジメトキシイソキノリン-2-イル)メチル]ナフタレン5.20g及びトリエチルアミン4.14gを塩化メチレン250mlに溶解し、氷冷下、この溶液に攪拌下、メシル酸クロリド1.76gを滴下した。40分後、反応液に水を加えて、分配し、有機層を分取し、さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で

洗浄後、有機層を乾燥（無水硫酸ナトリウム）した。ろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残分をDMF 200 mlで溶解し、この反応液にアジ化ナトリウム3.3 gを水40 mlに溶解して加え、60℃で16時間加熱した。次いで、この反応液を減圧下濃縮し、得られた残分に水300 ml、ベンゼン400 mlを加えて分配した。有機層を分取し、乾燥（無水硫酸ナトリウム）し、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、6-〔(1-アジドメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシイソキノリン-2-イル)メチル〕-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチルナフタレン4.88 gを得た。

【0061】（実施例14）実施例13で得られた、6-〔(1-アジドメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシイソキノリン-2-イル)メチル〕-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチルナフタレン4.77 gをTHF 150 mlに溶解し、n-Bu<sub>4</sub>NF-n-ヘキサン1モル溶液11.0 mlを加え、1時間放置した。次いで反応液を減圧下濃縮し、水200 ml、クロロホルム300 mlを加え、分配し、有機層を分取後、乾燥（無水硫酸ナトリウム）した。ろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、6-〔(1-アジドメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシイソキノリン-2-イル)メチル〕-2-ヒドロキシメチルナフタレン2.97 gを得た。

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.3-3.35 (m, 6H), 3.85 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.66 (bd, 1H), 4.84 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.35-7.95 (m, 6H)

【0062】（実施例15）実施例14で得られた、6-〔(1-アジドメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシイソキノリン-2-イル)メチル〕-2-ヒドロキシメチルナフタレン2.97 gを、クロロホルム200 mlに溶解し、活性二酸化マンガン4.5 gを加え、1時間加熱還流した。以下、実施例3と同様に処理し、6-〔(1-アジドメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシイソキノリン-2-イル)メチル〕-2-ホルミルナフタレン1.65 gを得た。

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.35-3.4 (m, 6H), 3.85 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.15 (bd, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.55-8.1 (m, 5H), 8.31 (s, 1H), 10.13 (s, 1H)

【0063】（実施例16）実施例15で得られた、6-〔(1-アジドメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシイソキノリン-2-イル)メチル〕-2-ホルミルナフタレン1.65 gをTHF 70

mlに溶解し、濃アンモニア水60 ml及びシアン化カリウム1.29 gと塩化アンモニウム1.06 gを水10 mlに溶解して加えた。密封下50℃で18時間攪拌した後、反応液にベンゼン100 mlを加えて抽出し、有機層を水で洗浄し、有機層を乾燥（無水硫酸ナトリウム）した。ろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、2-アミノ(シアノ)メチル-6-〔(1-アジドメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシイソキノリン-2-イル)メチル〕ナフタレン1.67 gを得た。

【0064】（実施例17）実施例16で得られた、2-アミノ(シアノ)メチル-6-〔(1-アジドメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシイソキノリン-2-イル)メチル〕ナフタレン1.65 gを23%塩酸-エタノール溶液150 mlに溶解し、室温で3時間攪拌後50℃で4時間攪拌した。次いで反応液を減圧下濃縮し、残分にクロロホルム200 mlと炭酸水素ナトリウム水溶液100 mlを加え分配した。有機層を、分取し、乾燥（無水硫酸ナトリウム）後、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、2-アミノ(エトキシカルボニル)メチル-6-〔(1-アジドメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシイソキノリン-2-イル)メチル〕ナフタレン1.02 gを得た。

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.21 (t, 3H, J=7.1 Hz), 2.3-3.4 (m, 6H), 3.87 (s, 6H), 3.87 (s, 6H), 4.16 (q, 1H, J=7.1 Hz), 4.66 (bd, 1H), 4.76 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.35-8.0 (m, 6H)

【0065】（実施例18）実施例17で得られた、2-アミノ(エトキシカルボニル)メチル-6-〔(1-アジドメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシイソキノリン-2-イル)メチル〕ナフタレン1.02 gをTHF 50 mlに溶解し、氷冷下、攪拌しながら、水素化リチウムアルミニウム250 mgを加えた。1時間後その溶液に水0.25 mlをTHFに溶解して加え、次いで20%水酸化ナトリウム水溶液0.75 mlを加えた。不溶物をセライトを用いて除去し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残分を分取用シリカゲル薄層板で分離精製し、2-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)-6-〔(1-アミノメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシイソキノリン-2-イル)メチル〕ナフタレン250 mgを得た。

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) : 2.3-3.2 (m, 6H), 3.82 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.67 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.35-7.95 (m, 6H)

【0066】（実施例19）実施例1と同様にして、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-メチル-7-ニトロイソキノリンと2, 6-ジホルミルナフタレンから、2-ホルミル-6-〔(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシ-1-メチル-7-ニトロイソキノリン-2-イル)メチル〕ナフタレンを得た。機器分析の結果は実施例3で得られたものと同一であった。

【0067】（実施例20）実施例18で得られた化合物を25%塩酸エタノール溶液に溶解し、減圧下濃縮した。得られた残分をエタノールに溶解し、再度減圧下濃縮し、その三塩酸塩を得た。

【0068】（実施例21）実施例7と同様にして、2-アミノ（エトキシカルボニル）メチル-6-〔(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5-ニトロイソキノリン-2-イル)メチル〕ナフタレン2.0gをDMF中、酸化白金と水素気流下反応させ、6-〔(5-アミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)メチル〕-2-アミノ（エトキシカルボニル）メチルナフタレンを得た。次いでこの化合物をTHFに溶解し、以下実施例9と同様に処理し、2-〔(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)メチル〕-6-〔(5-アミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)メチル〕ナフタレンを1.2g得た。

【0069】以下に本発明の化合物の抗腫瘍活性および抗腫瘍効果の試験方法及びその結果を述べる。

#### 1. 抗腫瘍活性

被験化合物の各種腫瘍細胞に対する抗腫瘍活性は、A法\*

化合物番号 (実施例)	抗腫瘍活性 IC <sub>50</sub> (μM)			
	Colon26	L1210	DLD-1	A549
9	0.047	0.040	0.066	0.246
10	< 0.083	0.11	0.13	0.19
11	0.084	0.082	0.093	0.173
18	10.5	5.07	5.55	27.1
21	1.59	2.87	1.83	6.41

#### 【0072】2. 抗腫瘍効果

CDF1マウス（8週令、雄性、体重25-28g）にマウス白血病細胞L1210を10<sup>5</sup>個腹腔内に移植し（day 0）、実施例9で得られた化合物を少量のTween 80に可溶化させた後、生理食塩水に溶解して、day 1から1日1回、7日間腹腔内に投与した。一群6匹のマウスを用い、被験化合物投与群（T）および非投与群（C）のマウスの平均生存日数から、下記の式により生命延長率（ILS）を算出した。

$$40 \quad ILS (\%) = (T/C - 1) \times 100$$

【0073】上記試験の結果、実施例9の化合物を投与した群のILSは65%（用量30mg/kg, day 1-7）であった。以上の結果により本発明で得られた化合物が優れた抗腫瘍効果を有することがわかる。

#### 【0074】

【発明の効果】本発明により優れた抗腫瘍活性を有する新規なナフタレン誘導体及びその製造に用いられる重要な中間体を提供することができた。

\*またはB法により被験化合物の培養液中の各種濃度における培養後の細胞数からIC<sub>50</sub>。（被験化合物の非共存下での細胞増殖を50%阻害する被験化合物の濃度）を算出し、表に示した。

【0070】（A法）マウス白血病細胞L1210を10%牛胎児血清を含むRPMI 1640培養液で10<sup>4</sup>細胞数/mlとし、その2mlを培養試験管（Falcon No. 2054）に分注し、5%炭酸ガス存在下、炭酸ガスインキュベータ中、37℃で5時間培養した。次いで被験化合物を少量の水またはジメチルスルホキシドに溶解して加え、先と同一の条件下で72時間培養した後、培養液中の細胞数をコールターカウンターで計測した。

（B法）マウス結腸癌細胞Colon26、ヒト結腸癌細胞DLD-1またはヒト非小細胞肺癌細胞A549を10%牛胎児血清を含むRPMI 1640培養液又はMEM培養液で5×10<sup>3</sup>細胞数/ml又は10<sup>4</sup>細胞数/mlとし、その2mlを培養皿（Coster No. 3512）に分注し、5%炭酸ガスの存在下、炭酸ガスインキュベータ中、37℃で24時間培養した。次いで被験化合物を少量の水またはジメチルスルホキシドに溶解して加え、先と同一の条件下で72時間培養した。培養後、トリプシンで細胞を培養皿より遊離させ、細胞数をコールターカウンターで計測した。

上記の結果は表1に示す通りであった。

#### 【0071】

#### 【表1】